IV CONGRESSO DA REBRATS

TERAPIAS PARA ESCLEROSE MÚLTIPLA REMITENTE RECORRENTE APROVADAS NO BRASIL: UMA METANÁLISE EM REDE.

Instituição: Instituto Nacional de Cardiologia - INC

Bruno M. Barros; Marcelo Goulart Correia; Bernardo Rangel Tura; Carlos Alberto Magliano

Introdução

A esclerose múltipla é uma doença desmielinizante, que acomete o sistema nervoso central, e leva os pacientes a episódios de surtos com vários sintomas debilitantes clínicos e neurológicos.

Diversos medicamentos são utilizados para o tratamento a depender da linha terapêutica ou do grau de atividade da doença.[1]

Novas abordagens terapêuticas, indicando o uso de medicamentos considerados mais eficazes já nos primeiros sintomas da doença, podem fazer com que o número de opções em primeira linha aumente consideravelmente.[2]

Objetivos

Este estudo tem por objetivo apresentar uma metanálise em rede (NMA) comparando a eficácia de medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) aprovados pela Anvisa em pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente (EMRR).

Métodos

Uma revisão rápida da literatura foi realizada utilizando as bases de dados MEDLINE, EMBASE, Cochrane e LILACS, buscando ensaios clínicos randomizados (ECRs).

Foram realizadas análises do risco de viés e da certeza de evidências.

A NMA foi realizada comparando os múltiplos tratamentos com base nos desfechos de taxa anualizada de surtos (TAS) e progressão da incapacidade sustentada (PIS) por seis meses.

Análises de cenários foram realizadas com a remoção dos estudos considerados com alto risco de viés ou heterogeneidade.

Resultados

Foram incluídos 33 ECRs (apenas três com alto risco de viés).

Os resultados para a análise de sensibilidade com exclusão dos estudos julgados com alto risco de viés e de estudos considerados heterogêneos foram consistentes com os resultados do caso base.

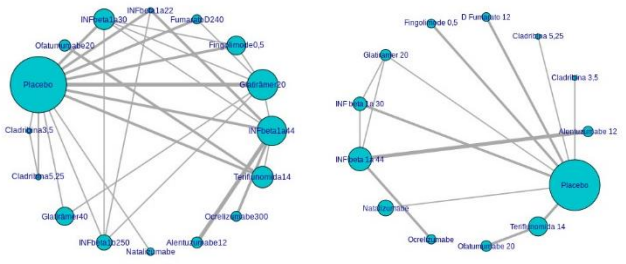


Figura 1 - Diagrama da metanálise em rede da TAS e PIS para EMRR

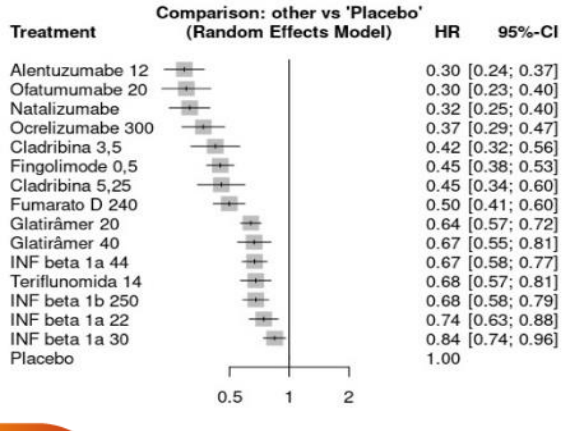


Figura 2 - Gráfico de floresta dos MMCD versus placebo para a TAS.

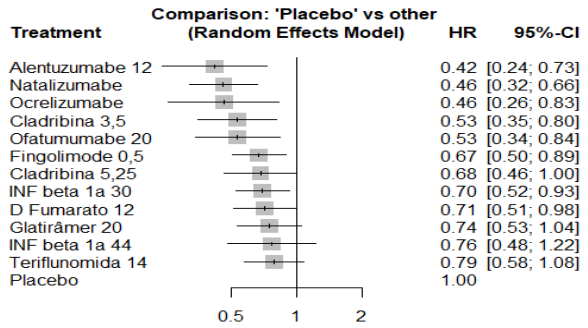
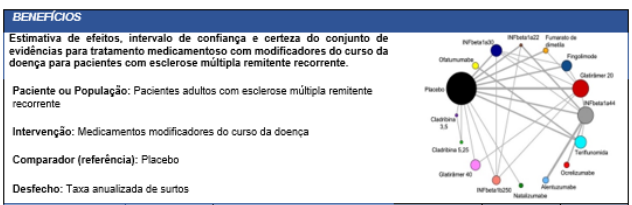


Figura 3 - Gráfico de floresta dos MMCD versus placebo para a PIS por 6 meses.



BENEFÍCIOS

Estimativa de efeitos, intervalo de confiança e certeza do conjunto de evidências para tratamento medicamentoso com modificadores do curso da doença para pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente.

Paciente ou População: Pacientes adultos com esclerose múltipla remitente recorrente

Intervenção: Medicamentos modificadores do curso da doença

Comparador (referência): Placebo

Desfecho: Taxa anualizada de surtos

Total de estudos: 33 estudos **Total de participantes:** 22.834	**Efeito Relativo da rede HR (95% IC)**	**Efeito absoluto antecipado (95% IC)**			**Certeza da evidência**	**Ranking* (P-score)**
		Com Placebo	**Com Intervenção**	**Diferença**		
Alentuzumabe 12	0,30 (0,24 a 0,37)	1,35 surtos/ano	0,40 surtos/ano	A diferença média foi de 0,95 a melhor (0,85 melhor a 1,03 melhor)	⊕⊕◯◯ Baixa ♦#	0,940
Ofatumumabe 20	0,30 (0,23 a 0,40)	1,35 surtos/ano	0,41 surtos/ano	A diferença média foi de 0,94 a melhor (0,81 melhor a 1,04 melhor)	⊕⊕⊕◯ Moderada #	0,920
Natalizumabe 300	0,32 (0,25 a 0,40)	1,35 surtos/ano	0,43 surtos/ano	A diferença média foi de 0,92 a melhor (0,81 melhor a 1,01 melhor)	⊕⊕⊕◯ Moderada !	0,900
Ocrelizumabe 300	0,37 (0,29 a 0,47)	1,35 surtos/ano	0,50 surtos/ano	A diferença média foi de 0,85 a melhor (0,71 melhor a 0,96 melhor)	⊕⊕◯◯ Baixa ♦#	0,793
Cladribina 3,5	0,42 (0,32 a 0,56)	1,35 surtos/ano	0,57 surtos/ano	A diferença média foi de 0,78 a melhor (0,59 melhor a 0,92 melhor)	⊕⊕⊕⊕ Alta	0,699
Fingolimode 0,5	0,45 (0,38 a 0,53)	1,35 surtos/ano	0,61 surtos/ano	A diferença média foi de 0,74 a melhor (0,64 melhor a 0,83 melhor)	⊕⊕⊕⊕ Alta	0,653
Cladribina 5,25	0,45 (0,34 a 0,60)	1,35 surtos/ano	0,61 surtos/ano	A diferença média foi de 0,85 a melhor (0,62 melhor a 1,02 melhor)	⊕⊕⊕⊕ Alta	0,643
Fumarato D 240	0,50 (0,41 a 0,60)	1,35 surtos/ano	0,67 surtos/ano	A diferença média foi de 0,68 a melhor (0,54 melhor a 0,79 melhor)	⊕⊕⊕⊕ Alta	0,577
Glatirâmer 20	0,64 (0,57 a 0,72)	1,35 surtos/ano	0,86 surtos/ano	A diferença média foi de 0,49 a melhor (0,38 melhor a 0,58 melhor)	⊕⊕⊕◯ Moderada ♦	0,386
Glatirâmer 40	0,67 (0,55 a 0,81)	1,35 surtos/ano	0,90 surtos/ano	A diferença média foi de 0,45 a melhor (0,26 melhor a 0,61 melhor)	⊕◯◯◯ Muito baixa ♦§	0,319
INF beta 1a 44	0,67 (0,58 a 0,77)	1,35 surtos/ano	0,90 surtos/ano	A diferença média foi de 0,45 a melhor (0,31 melhor a 0,57 melhor)	⊕⊕⊕◯ Moderada ♦	0,318
Teriflunomida 14	0,68 (0,57 a 0,81)	1,35 surtos/ano	0,91 surtos/ano	A diferença média foi de 0,44 a melhor (0,26 melhor a 0,58 melhor)	⊕⊕⊕◯ Moderada §	0,299
INF beta 1b 250	0,68 (0,58 a 0,79)	1,35 surtos/ano	0,92 surtos/ano	A diferença média foi de 0,43 a melhor (0,29 melhor a 0,56 melhor)	⊕◯◯◯ Muito baixa ♦¶	0,298
INF beta 1a 22	0,74 (0,63 a 0,88)	1,35 surtos/ano	1,00 surtos/ano	A diferença média foi de 0,35 a melhor (0,16 melhor a 0,50 melhor)	⊕◯◯◯ Muito baixa ♦§	0,178
INF beta 1a 30	0,84 (0,74 a 0,96)	1,35 surtos/ano	1,14 surtos/ano	A diferença média foi de 0,21 a melhor (0,05 melhor a 0,35 melhor)	⊕◯◯◯ Muito baixa ♦§	0,077
Placebo	Referencial	Não estimado	Não estimado	Não estimado	Referencial	0,000

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança
Na geometria da rede, as linhas representam as comparações diretas.
* Resultado do ranqueamento apresentado pelo P-score no modelo de efeito aleatório.
♦Risco de viés; ! Evidência indireta; ¶ Inconsistência; # Intransitividade; § Imprecisão

Figura 4 - Tabela Sumário dos Resultados da NMA frequentista para a PIS por 6 meses.

Conclusões

A magnitude da redução e a incerteza associada aos efeitos do tratamento variaram entre os MMCD.

A comparação entre esses medicamentos se faz necessária no momento em que a enfoque no tratamento precoce com medicamentos de alta eficácia vem sendo estudado como uma melhor abordagem para o tratamento inicial da EMRR.

Esses dados da comparação indireta de todos os MMCD aprovados no Brasil podem servir de base para estudos de custo-efetividade e impacto orçamentário tanto na perspectiva pública quanto na privada.

Referências

1. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Ciência TI e IE em S. PORTARIA CONJUNTA No 1, DE 07 DE JANEIRO DE 2022 [Internet]. Brasília; 2022 Jan [cited 2022 Mar 22]. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/portal_portaria-conjunta-no-1-pcdt_esclerose-multipla.pdf
2. Iaffaldano P, Lucisano G, Caputo F, Paolicelli D, Patti F, Zaffaroni M, et al. Long-term disability trajectories in relapsing multiple sclerosis patients treated with early intensive or escalation treatment strategies. Ther Adv Neurol Disord. 2021 Jan 31;14.

Descritores

Esclerose Múltipla Recidivante-Remitente; Metanálise em Rede; Surtos de Doenças; Progressão da Doença